

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 16

**ESSAI DE TRAITEMENT
DES ENCEPHALITES POST-INFECTIONNEUSES
PAR LA CHLOROPROMAZINE (4.560 RP)**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 14 décembre 1953

PAR

Francis BRESSAC

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Sète (Hérault), le 18 avril 1928

pour obtenir le Grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

Jury de thèse :

MM. JANBON, Professeur, Président

CADERAS DE KERLEAU,

BOUCOMONT, Professeur

BERTRAND, Professeur Agrégé

J. RESCHLY - Imprimerie de la Presse - Montpellier

1953

ESSAI DE TRAITEMENT
DES ENCEPHALITES POST-INFECTIEUSES
PAR LA CHLOROPROMAZINE (4.560 R P)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 16

**ESSAI DE TRAITEMENT
DES ENCEPHALITES POST-INFECTIONNEUSES
PAR LA CHLOROPROMAZINE (4.560 RP)**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 14 décembre 1953

PAR

Francis BRESSAC

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Sète (Hérault), le 18 avril 1928

pour obtenir le Grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

Jury de thèse :

MM. JANBON, Professeur, Président

CADERAS DE KERLEAU,

BOUCOMONT, Professeur

BERTRAND, Professeur Agrégé

J. RESCHLY - Imprimerie de la Presse - Montpellier

1953

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRE
Chimie biologique médicale et toxicologie ..	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique & médecine expérimentale.	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique.	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et clinique des maladies infect.	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale.	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgie.	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen.</i>
— — — — —	BOULET.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
— — — — —	AIMES.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	ETIENNE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	TERRACOL.
Clinique de la Tuberculose	VIDAL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.
<i>Professorat à titre personnel :</i>	
Histologie et embryologie	GRANEL.
<i>Professeurs sans chaire :</i>	
	BOUCOMONT,
	BÉNÉZECH,

Chargés de cours :

Propédeutique médicale	CAZAL.
------------------------------	--------

Professeurs honoraires

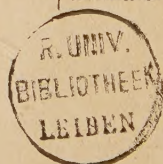
MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD,
BOUDET, EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Embryologie .. . TURCHINI, <i>prof.</i>	Pathologie médic. . SERRE, <i>agrégé.</i>
Pharmacologie . . . HARANT, <i>prof.</i>	Path. respiratoire... BALMÈS, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thér. SERRE, <i>agrégé.</i>	Neuro-chirurgie . . GROS, <i>agrégé.</i>
Pathol. expérim. . . PASSOUANT,	Clin. de la tuberc. . MOURGUE-MOLINES,
<i>m. de c. agr.</i>	<i>professeur.</i>
Thérapeutique . . . PASSOUANT,	Clin. gast.-ent. . . BAUMEL, <i>prof.</i>
<i>m. de c. agr.</i>	Pathologie chir. . . JOYEUX, <i>agrégé.</i>
	— — — — — NÈGRE, <i>agrégé.</i>
	Obstétrique COLL DE CARRERA,
	<i>agrégé libre.</i>

Maîtres de conférences et agrégés en exercice

MM.	MM.
Anatomie GUERRIER,	Médecine expérim... PASSOUANT,
<i>m. de c. agr.</i>	Electro - radiologie. BÉTOULIÈRES.
Microbiologie RENOUX, <i>m. de c. agr</i>	Chirurgie JOYEUX.
Médecine SERRE.	— — — — — NÈGRE.
— — — — — BALMÈS.	— — — — — ROMIEU.
— — — — — BERTRAND.	Neuro - chirurgie .. GROS.
— — — — — LATOUR.	Obstétrique DURAND.
	Ophtalmologie VIALLEFONT.
	Stomatologie N...



A MA FEMME,

A MA FILLE.

A MES PARENTS,

A MON ONCLE ET A MA TANTE GALAVIELLE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MES GRANDS-PARENTS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON,

• Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses et
de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de
Montpellier,

*Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse ;*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTRAND,

*Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier
le sujet de ce travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADERAS DE KERLEAU,
Professeur de Clinique Obstetricale à la Faculté de
Médecine de Montpellier ;

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUCOMONT,
leurs leçons nous ont été très profitables ;

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
DE MONTPELLIER,

ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON.

A MES CHEFS

de l'Ecole du Service de Santé Militaire ;

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT ESCOUROU,

en témoignage de ma gratitude et de mon respect ;

A MES CAMARADES

de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

INTRODUCTION

A propos de six observations recueillies à la Clinique d Maladies Infectieuses dans le Service de notre Maître. M. le Professeur JANBON, nous avons l'intention d'étudier les effets de la chlorpromazine sur les diverses manifestations cliniques des encéphalites post-infectieuses.

Cette question nous semble devoir être génératrice d'erreur pour deux raisons : la difficulté de fixer le pronostic exact d'une encéphalite et l'ignorance où nous sommes des modalités d'action de la chlorpromazine. C'est ainsi que nous risquerons d'attribuer au geste thérapeutique une amélioration à laquelle il est complètement étranger. A l'inverse, nous pourrions voir une évolution naturelle heureuse, là où le produit aura manifesté son effet.

Nous ne nous trouvons pas, d'autre part, devant un nombre de cas assez élevé pour conférer à notre travail la rigueur des résultats d'une statistique.

Force nous sera donc de décrire les faits observés avec autant d'exactitude que possible, et de ne mentionner dans une première partie, que les conclusions qui nous paraîtront exactes. Nous essaierons ensuite d'expliquer rigoureusement les améliorations de l'état général que nous avons cru constater chez nos malades, en reprenant les travaux sur

le système neuro-végétatif des différents auteurs qui se sont occupés de la question.

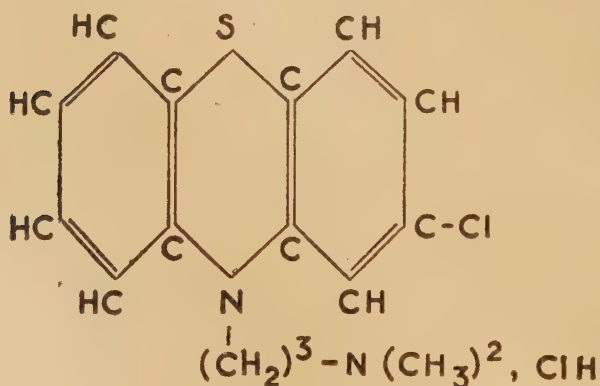
Nous traiterons notre thèse en cinq parties principales :

1. — Une étude des propriétés de la chlorpromazine ;
 2. — Un résumé des données actuelles sur les encéphalites post-infectieuses ;
 3. — L'exposé des six cas qui font l'objet de ce travail ;
 4. — Les effets symptomatiques de la chlorpromazine ;
 5. — Les effets généraux de ce même produit vus à lumière des dernières données de la pathologie du système neuro-végétatif.
-

LA CHLOROPROMAZINE

Dernier-né de la série des dérivés de la phénothiazine le 4.560 R P ou chloropromazine (dénomination commune adoptée par la Commission du Codex) est le chlorhydrate de chloro 3 (diméthylamino 3' propyl) 10 phénothiazine.

Sa formule développée est la suivante :



Le 45 60 R P est spécialisé sous le nom de Largactil.

La chloropromazine se présente à l'état pur sous l'aspect d'une poudre blanche, inodore. Elle est très soluble dans l'eau, le chloroforme, les alcools éthylique et méthylique; insoluble par contre dans l'éther et la benzine. Sa solution aqueuse a un Ph compris entre 4,0 et 6,5.

Expérimentalement, ses activités sont multiples. Nous nous

bornerons à les décrire succinctement, un trop long exposé sur ce corps ne pouvant entrer dans cet ouvrage.

Il convient de citer en premier lieu son action sur le système neuro-végétatif. Elle est multiple s'exerçant autant sur le système para-sympathique que sur le système ortho-sympathique et son médiateur : l'adrénaline.

Vis-à-vis du système para-sympathique, ce produit a une activité ganglioplégique réelle mais moindre que les dérivés de la même série. Il s'avère capable d'atténuer la bradycardie et l'hypotension provoquées chez le chien par une injection d'acétylcholine.

C'est envers le système sympathique, que la chlorpromazine a surtout un effet remarquable. Elle a en effet une influence nette sur les phénomènes provoqués par l'adrénaline. C'est ainsi qu'expérimentalement elle diminue ou annihile l'hypertension provoquée par l'injection d'adrénaline chez le chien. Elle augmente considérablement la résistance des animaux de laboratoire à l'injection de doses ordinairement mortelles d'adrénaline. De même, la chlorpromazine agira sur la vaso-constriction locale provoquée par l'adrénaline, ou empêchera ce dernier corps d'avoir un effet sur l'utérus isolé de la lapine. Le 4.560 R P agit également au niveau des centres sympathiques eux-mêmes comme l'ont montré Mme CHAUCHARD et M. P. CHAUCHARD ⁽¹¹⁾ dans leur étude sur la suppression des métachronoses réflexes. Il s'agit donc d'un régulateur du système sympathique agissant aussi bien sur les centres, que sur l'adrénaline, agent effecteur de ce système.

A côté de ces propriétés sur le système neuro-végétatif, la chlorpromazine présente encore une action antispasmodique et une action nette sur le système nerveux central. Cette dernière propriété est particulièrement intéressante et il convient de s'y attarder. Ici les effets de la chlorpromazine sont multiples. Outre une action hypnotique et sédative, il nous faut retenir des propriétés anticonvulsivantes tout au moins effet portant sur les convulsions d'origine centrale, car pour celles qui sont à point de départ médullaires, leur intensité n'est pas modifiée par une injection de 4.560 R P.

Action antipyrétique, effet hypothermisant, activité sur la thermorégulation et sur le métabolisme de base. C'est ainsi qu'*in vitro* on a pu mettre en évidence un ralentissement de la respiration tissulaire, principalement au niveau des cellules nerveuses, en ajoutant à un milieu de survie où baignaient des fragments de cortex cérébral de cobaye, une certaine quantité de 4.560 R P.

Autre action intéressante pour notre étude, le pouvoir anti-émétique de la chlorpromazine : l'expérimentation en fut faite en injectant de l'apomorphine au chien protégé par une injection préalable de 45 60 R P. Aucun des animaux traités ne présenta de vomissements. Ici encore il s'agit probablement d'une action centrale car le produit ne protège nullement le chien à qui l'on administre du sulfate de cuivre, vomitif qualifié de périphérique.

Nous pourrions aussi citer une action sur les réflexes conditionnels, la potentialisation de certains anesthésiques généraux.

Le mécanisme de cette action centrale est encore peu connu. « Mais le blocage de la thermogénèse, l'état de déconnection affective caractéristique des sujets préparés avec ce produit, leur indifférence aux excitations extérieures malgré un psychisme souvent conservé, font émettre l'hypothèse d'une inhibition de l'action corticale sur les centres diencephaliques. » (LASSNER.)

Sur le système cardio-vasculaire, la chlorpromazine a un effet antifibrillatoire, son action sur la pression artérielle semble peu marquée du moins pour les doses faibles. Enfin, elle amènerait une vaso-dilatation coronarienne.

Elle est en plus un analeptique respiratoire.

Il nous faut enfin terminer en soulignant l'action antichoc de la chlorpromazine, action étudiée expérimentalement sur le choc hémorragique du chien et sur le choc traumatique du rat. Le 4.560 R P est en effet un des meilleurs agents que nous ayons à notre disposition pour lutter contre le choc sous toutes ses formes, si bien que LABORIT, chirurgien des hôpitaux de la Marine, a pu proposer de doter de ce produit la trousse individuelle de campagne du combattant. Ce pouvoir antichoc il le doit à la multiplicité de son action. Ganglioplégique, il a une action protectrice partielle en tempérant la « réponse homéostasique à

l'agression ». Vagolytique et sympatholytique, son action végétative tente de s'opposer aux réflexes végétatifs d'irritation. Son action sur le métabolisme de base lutte contre l'anoxie tissulaire, elle-même génératrice de choc.

Telle que nous venons de l'étudier, la chlorpromazine trouve déjà une indication symptomatique certaine devant les encéphalites aiguës. Les actions hypothermisante, antiémétique, anti-convulsive, trouvant une utilisation immédiate à ces symptômes si fréquemment rencontrés dans les processus inflammatoires atteignant l'encéphale. Nous verrons plus loin jusqu'où l'expérimentation clinique nous a apporté une confirmation à ces propriétés.

Mais l'emploi de la chlorpromazine se justifie aussi par le fait que, comme l'ont bien montré MARQUEZY et LADET ⁽³⁰⁾, les encéphalites post-infectieuses relèvent, au point de vue pathogénique d'un trouble de la régulation du tonus végétatif, phénomène entrant dans le cadre du syndrome d'irritation végétative de REILLY. Nous nous étendrons plus loin sur ce point intéressant.

LES ENCEPHALITES POST-INFECTIONNEUSES

Notre thèse est basée sur 6 observations de malades ayant présenté au cours ou au décours de maladies infectieuses, une complication encéphalitique. De tels faits sont relativement fréquents et sont signalés depuis fort longtemps. Ces phénomènes infectieux, inflammatoires, non suppurés, atteignant l'encéphale peuvent se voir après n'importe quelle maladie infectieuse.

C'est à BOUILLAUD (1823) que l'on doit le terme d'encéphalite. En 1868, HAYEM étudie les processus infectieux de l'encéphale et fixe les premières données de l'anatomie pathologique au cours des encéphalites aiguës non suppurées.

HUGUENIN, en 1874, propose une première classification.

En 1890, STRUMPELL fait l'étude clinique de ces encéphalites et LICHENSTEIN, en 1892, s'occupe des données anatomo-cliniques.

La première description magistrale en est faite en 1895 par OPPENHEIM à propos de 6 cas d'encéphalite. Il insiste notamment sur le début brusque de l'affection, en souligne l'allure infectieuse, et signale les syndromes somnolent, convulsif et parétique.

A RAYMOND et ses élèves revient le mérite d'avoir insisté sur les séquelles fréquentes de l'affection (1904). Cette même année, LAIGNEL-LAVASTINE et VOISIN signalent des cas d'encéphalites survenues au cours de broncho-pneumonies.

COMBY s'attache à l'étude des encéphalites de 1907 à 1917. C'est ainsi que CHARTIER (1907) complète l'étude anatomique et pathogénique dans sa thèse préparée dans les services de COMBY et de RAYMOND.

En 1933, nous relevons la thèse de Mlle Caroline RIOM ⁽³³⁾ sur les encéphalites aiguës de l'enfance.

En 1935, Mlle COMBY ⁽¹³⁾ reprend l'étude de la question et propose une nouvelle classification basée, non plus sur l'étiologie, mais sur l'expression clinique de la maladie.

Mlle LADET ⁽²⁶⁾, en 1937, dans sa thèse sur le syndrome malin des maladies infectieuses élaborée dans le service de MARQUEZY, propose une nouvelle théorie pathogénique au sujet des encéphalites, donnant au système neuro-végétatif un rôle primordial dans la genèse de cette affection.

En 1951, CHAPTAL et BRUNEL ⁽⁸⁾ préconisent un nouveau traitement des encéphalites.

Il nous faut encore citer, pour mémoire, les travaux de BOUDIN ⁽⁶⁾, Guy BERTRAND ⁽⁴⁾, etc.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici une étude clinique détaillée des encéphalites post-infectieuses. Nous nous bornerons à énumérer les principaux syndromes pouvant se rencontrer au cours de ces atteintes de l'encéphale. C'est ainsi, qu'avec Marie-Thérèse COMBY ⁽¹³⁾, nous noterons les syndromes suivants :

- 1) Syndrome convulsif,
- 2) Syndrome somnolent parétique,
- 3) Syndrome paralytique,
- 4) Syndrome ataxique,
- 5) Chorées aiguës, choréothétoses,
- 6) Syndrome de sclérose en plaque aiguë,
- 7) Syndrome algomyoclonique,
- 8) Syndromes sensoriels,
- 9) Syndrome pseudo-tumoral,
- 10) Syndromes psychiques.

Chacun de ces syndromes peut se rencontrer isolé ou encore associé avec un ou plusieurs d'entre eux. L'état général est toujours profondément altéré, tandis que les troubles respiratoires, cardio-vasculaires et thermiques mettent presque toujours une note d'encéphalique à ce tableau.

Une particularité intéressante, le liquide céphalo-rachidien s'avère presque toujours normal, ce qui présente un intérêt diagnostic qui n'échappera à personne.

Les encéphalites peuvent se rencontrer après n'importe quelle maladie infectieuse. On a pu en signaler survenues après des fièvres typhoïdes, des brucelloses, des maladies ourliennes. Le plus souvent cependant, elles surviennent soit après une maladie éruptive : vaccine, variole, rougeole; soit après une infection pulmonaire : pneumonie, coqueluche. Il ne semble pas que l'étiologie puisse faire évoquer une forme particulière de l'atteinte de l'encéphale. Certains auteurs s'y sont attachés mais les résultats n'ont pas été très concluants. Tout au plus, peut-on conclure à une légère prédominance d'un syndrome particulier pour une maladie infectieuse donnée. C'est ainsi que la coqueluche déterminerait des syndromes convulsifs avec une plus grande fréquence.

L'anatomie pathologique des encéphalites aiguës post-infectieuses a été souvent étudiée et quand on compare les résultats obtenus on ne peut manquer de s'apercevoir comme l'a bien noté Mlle LADET que les lésions fondamentales sont, à peu de chose près, identiques quelle que soit la maladie infectieuse en cause. Macroscopiquement c'est un cerveau congestif, l'encéphale hortensia de STRUMPELL, avec un œdème très important et de nombreux points d'allure inflammatoire.

Microscopiquement, on note deux ordres de faits :

a) Des phénomènes vasculaires. Les vaisseaux sanguins, et plus particulièrement les veines, sont très dilatés; leurs parois sont modifiées et leurs lumières obstruées par des points de thrombose. Enfin, l'on voit de nombreuses suffusions hémorragiques infiltrant le tissu nerveux environnant.

b) Des lésions dégénératives du tissu nerveux avec une prolifération névroglique périvasculaire et quelques foyers de démyélinisation.

Il nous faut en outre signaler que l'on a pu parfois retrouver au niveau de l'encéphale l'agent responsable de la maladie primitive. En particulier, après des encéphalites post-pneumoniques, MARINESCO, JONESCO, SISETE ont pu mettre en évidence la présence de pneumocoques dans les lésions de l'encéphale.

De ce bref rappel de l'anatomie pathologique des encéphalites post-infectieuses, nous retiendrons la prédominance nette des phénomènes vasculaires, fait extrêmement important qui

servit de base à MARQUEZY et LADET (30) pour élaborer leur théorie sur l'origine neuro-végétative des encéphalites, et qui devait être repris par CHAPTAL et BRUNEL (8) quand, en 1951, ils proposeront une nouvelle méthode de traitement par sérum hypertonique, syncaïne et héparine.

Diverses théories pathogéniques essaient d'expliquer la genèse de ces encéphalites. La première, celle qui vient immédiatement à l'esprit, est celle d'une fixation au niveau de l'encéphale de l'agent responsable de la maladie infectieuse primitive, fixation facilitée par l'existence d'un terrain prédisposé à l'occasion d'une défaillance de la barrière hémoméningée.

Mais on a invoqué également un virus neurotrope existant préalablement dans l'encéphale des sujets atteints d'encéphalite et qui serait potentialisé par biotropisme.

Ce sont là les premières théories émises au sujet de cette pathogénie. On leur opposait le fait que les encéphalites surviennent généralement à la période de déclin de la maladie causale, c'est-à-dire au moment où le germe diminuait quantitativement dans l'organisme, ou encore, et cela à propos des encéphalites survenant après des maladies éruptives, les cas où un rash tardif améliorait le syndrome encéphalitique; les cas également où l'encéphalite survenait après une éruption qui n'était pas franche (rougeoles rentrées).

C'est à propos de ces maladies éruptives que VAN BOGAERT propose une nouvelle théorie expliquant les faits mentionnés plus haut. VAN BOGAERT pense à un phénomène anaphyllactique survenant dans la phase para-allergique que traversent les sujets, phénomène se localisant au névraxe à la faveur d'une défaillance de la fonction péxique de la peau, fonction se traduisant normalement par un exanthème franc.

MARQUEZY et LADET enfin, classent les encéphalites parmi les différentes manifestations du syndrome malin et en font une manifestation du système neuro-végétatif au cours des maladies infectieuses.

Quant à ce qui est du pronostic des encéphalites post-infectieuses, tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'il est extrêmement difficile à préciser en se basant sur l'état clinique. De

toute façon, le taux de mortalité est très élevé mais varie encore avec les auteurs étudiés. C'est ainsi que pour l'encéphalite coquelucheuse, Mlle RIOM ⁽³³⁾ fixe ce taux à 30 ou 50 %, Guy BERTRAND ⁽⁴⁾ à 69 %, DUBOIS, LEY et DAGNELIE estiment avoir 85 % de décès; WILLEMIN, CHOG et Mlle JUNG 90 %. Par contre, JULIEN MARIE abaisse ce taux de mortalité à 72 %; dans les chiffres qu'il publie dans l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Quelles que soient donc les statistiques sur lesquelles on s'appuie, il est évident que ce pronostic des encéphalites est particulièrement sombre. On peut cependant trouver quelques éléments péjoratifs dans le tableau clinique; ce sont les cas où l'encéphalite se trouve compliquée par une broncho-pneumonie (NOBECOURT, Leçons cliniques, 1930), par une otite (thèse de BALTIE René).

Le traitement des encéphalites post-infectieuses se résume en quatre points :

1° *Médication symptomatique :*

- Balnéation chaude,
- Opiacés dans les formes douloureuses,
- Caféine et Ephédrine dans les formes somnolentes,
- Gardénal, Bromures.

2° *Médication anti-infectieuse :*

- Salicylate de soude intra-veineux,
- Urotropine,
- Iodure de sodium,
- Sulfamides,
- Antibiotiques,
- Sérum de convalescent.

3° *Médication de choc :*

- Abscès de fixation à l'essence de thérébentine préconisé par NETTER,
- Choc thermique par injection de différents vaccins.

4° *Médication pathogénique :*

- Sérum glucosé hypertonique à 20 % (WILLEMIN, CHOG),
- Sérum glucosé syncaïné associé à l'héparine : méthode proposée par CHAPTAL et BRUNEL en 1951.

C'est à ce chapitre du traitement que nous aimerions ajouter une nouvelle médication à la fois symptomatique et pathogénique : la chlorpromazine.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (n° 14.324).

T... Christian, née le 26 juillet 1952; entré dans le service le 7 janvier 1953. Sorti le 12 avril 1953.

Antécédents personnels :

Accouchement prématuré à 8 mois. Grossesse gémellaire. Elevé en couveuse pendant un mois.

Une erreur de régime entraîne une toxicose. Antécédents d'otite à répétition ayant amené une oto-antrite.

Séjour à l'hôpital (Service de Médecine enfants) en décembre 1952 pour coqueluche traitée par tifomycine en suppositoires : 0 g. 50 par jour.

Antécédents familiaux :

Parents en bonne santé, un frère jumeau en bonne santé.

Histoire de la maladie :

Depuis début décembre, quintes coqueluchoïdes de fréquence assez élevée, entraînant parfois des vomissements, mais sans élévation thermique. Cet état est traité par suppositoires à la tifomycine (0 g. 50 par jour) jusqu'au 31 décembre 1952, sans amélioration notable.

Le 7 janvier 1953, à midi, apparition d'une crise convulsive généralisée avec plafonnement oculaire. La température est à 37°5. Une heure plus tard, l'enfant présente deux crises de Grand Mal. A 15 heures, un examen otologique montre un tympan gauche bombé. La paracentèse ramène du pus. A 16 heures, l'enfant entre dans le service des Maladies infectieuses.

Examen à l'entrée dans le service :

Depuis la paracentèse, l'état général est meilleur. On n'a plus vu de crise convulsive; le cœur et les poumons sont normaux, tant à l'examen clinique qu'à l'examen radioscopique.

L'exploration du système nerveux montre seulement une fontanelle un peu tendue, les réflexes sont normaux, il n'y a pas de raideur méningée ni de signes pyramidaux.

Le rhinopharynx est rouge.

L'enfant pèse 4 kilos 200.

Le 8 janvier, l'état est inchangé; on note une quinte coqueluchoïde nette.

Le 9 janvier, à deux reprises dans la matinée, les quintes de toux ont amené une apnée assez longue et quelques mouvements convulsifs. Apparition également de mouvements brusques d'hyperextension du tronc et des membres. L'examen clinique montre une hypertonie des membres.

Le 11 janvier, les crises convulsives persistent et augmentent d'intensité et de fréquence (on en a noté dix dans la nuit du 10 au 11); le soir, la température s'élève à 39°5 sans signes nouveaux. L'hypertonie persiste à droite; la fontanelle est tendue; l'enfant est somnolent.

On installe une perfusion par sérum hypertonique syncaïné.

Le 12 janvier. Le matin, une quinte de toux entraîne une apnée prolongée, la température est à 41°, la fontanelle est déprimée, l'hypertonie est très importante aux membres droits. On installe une perfusion par sérum glucosé isotonique et l'on fait une injection de novocaïne.

A 16 h. 30, on commence le traitement par la chlorpromazine et l'on injecte Phénergan $\frac{1}{2}$ cc., novocaïne 5 cc., largactil 5 mg. en injection intraveineuse.

A 21 h., camphre et novocaïne 2 cc.

A 23 h., novocaïne 2 cc.

A 24 h., l'enfant a présenté quatre nouvelles crises convulsives dans la soirée.

Le 13 janvier, à 1 h. du matin, on fait une nouvelle injection de chloropromazine : 12 mg. intraveineux. Les crises convulsives cessent, l'état général s'améliore nettement.

A 10 h. 30, quelques mouvements convulsifs des yeux.

A 12 h., chloropromazine 6 mg. intramusculaire. L'enfant commence à boire un peu.

Vers la fin de la journée, il a trois crises convulsives brèves prédominant à gauche, mais il n'a plus d'apnée après les quintes de toux.

A 20 h., chloropromazine 12 mg. intramusculaire.

Le 14 janvier par suite d'une erreur, le malade n'a aucun traitement depuis la veille 20 heures. Il y a donc un intervalle de vingt heures entre la dernière injection de chloropromazine et la suivante qui a lieu ce jour à 16 heures.

Le matin, l'état général est très bon. L'enfant crie, ce qu'il n'avait pas fait depuis le 11 au soir.

Durant l'après-midi, l'alimentation per os devient impossible, l'état général baisse progressivement.

A 17 h., on note un nystagmus spontané vers la gauche.

De 19 h. à 24 h. Etat de mal convulsif de l'hémicorps gauche avec nystagmus permanent; l'enfant a de la mousse aux lèvres, sans que l'auscultation pulmonaire révèle des signes d'œdème aigu au poumon.

Le pouls est à 200. On note une polypnée superficielle.

A 20 h., on fait une nouvelle injection de chloropromazine à la dose de 6 mg. intramusculaire.

Le 15 janvier : ce jour, la chloropromazine est injectée régulièrement, toutes les six heures, soit quatre fois 6 mg. intramusculaire. A 1 heure du matin, l'on injecte, en plus, 15 cc. de sérum hypertonique.

Jusqu'à 1 heure du matin, l'état général reste très alarmant, puis une amélioration se dessine, la respiration devient plus ample, plus régulière, le pouls est plus lent, mieux frappé, les crises convulsives cessent, les quintes de toux disparaissent.

A 6 heures du matin, une crise convulsive.

Puis, toute la journée, l'enfant reste somnolent, conservant un nystagmus spontané que l'on peut observer à plusieurs reprises, mais aucun mouvement convulsif. Une ou deux quintes de toux seulement, l'enfant recommence à boire un peu.

Le 16 janvier : la chlorpromazine est injectée toutes les six heures, à la dose de 6 mg. intramusculaire. L'état reste inchangé. L'enfant est somnolent. Son alimentation est possible quoique difficile. On ne note plus de crise convulsive. Deux quintes de toux seulement dans la journée.

Le 17 janvier : la chlorpromazine est toujours administrée aux mêmes doses et le restera jusqu'au 22 janvier à 2 heures du matin. A 6 h. du matin, quelques convulsions de l'hémicorps gauche mais prédominant au membre supérieur.

Par la suite, et jusqu'au 22 janvier, date à laquelle on arrête le traitement par la chlorpromazine, on n'aura plus de mouvements convulsifs et l'état général s'améliore rapidement. La toux quinteuse persistera cependant jusqu'au 12 février.

La convalescence sera troublée par une otite moyenne suppurée, le 31 janvier, traitée par paracentèse, une rhino-pharyngite le 20 février et une éruption de varicelle le 14 mars.

L'enfant sort du service le 16 avril, en excellent état.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

1. Le 7-1-53 : formule sanguine
hématies 4.340.000
leucocytes 16.900 dont 41 % de polynucléaires neutrophiles et 50 % de lymphocytes.
2. Le 7-1-53 : liquide céphalo-rachidien (prélèvement sous-occipital) : albumine 0 g. 15 par litre.
Cytologie : moins d'un élément par mm³.
3. Le 7-1-53 : prélèvement pharyngé.
Présence de staphylocoques dorés, pneumocoques, diphtérimorphes.
4. Le 8-1-53 : prélèvement nasal.
Staphylocoque doré.
Micrococcus catarrhalis.

5. Le 10-1-53 : formule sanguine
hématies : 4.200.000
leucocytes 7.200 dont 36 % de poly-nucléaires neutrophiles et 57 % de lymphocytes.
6. Le 11-1-53 : les hémocultures sur milieux aérobie et anaérobie sont négatives.
7. Le 17-1-53 : formule sanguine
hématies : 4.500.000
leucocytes 10.600 dont 66 % de poly-nucléaires neutrophiles et 21 % de lymphocytes.
8. Réaction de Hirst :
négative pour tous les antigènes.

Il s'agit d'une encéphalite tardive de la coqueluche survenue au 30^e jour de la maladie chez un sujet prématuré et affaibli par un passé pathologique chargé et chez qui une otite traînante a probablement joué un rôle révélateur.

Il semble que :

1° *Initialement, le 11 janvier 1953* au soir, la mise en train du sérum hypertonique syncaïne en perfusion ait permis d'éviter une issue fatale que laissait prévoir l'aggravation progressive, mais que ces médications n'ont pas permis d'obtenir de régressions des signes d'encéphalite.

2° *Le 12 janvier* au soir, la mise en train du traitement par la chlorpromazine a permis l'amélioration importante de l'état général qui s'est faite dans la nuit du 12 au 13, avec disparition plus ou moins complète des quintes et des crises convulsives et reprise possible quoique réduite de l'alimentation per os et reprise des cris de l'enfant.

3° *Le 14 janvier*, l'arrêt du traitement par le 4.560 R P, pendant vingt heures, soit du 13 janvier à 20 h. au 14 janvier à 16 h., dû à une erreur permet la reprise des phénomènes évolutifs et la réapparition de l'état de mal convulsif de l'hémicorps gauche. Accidents qui ont persisté huit heures après la reprise du traitement.

4° *Le 15 janvier*, la reprise du traitement a abouti à une

sédation partielle des phénomènes encéphalitiques, amélioration qui se maintient.

5° *A partir du 17 janvier*, on n'a plus jamais eu de crise convulsive vraie, mais on a par contre une persistance des quintes de toux.

OBSERVATION II (n° 14.374).

T... Daniel, né le 25 juillet 1952; entré dans le service le 23 janvier 1953; sorti le 16 avril 1953.

Antécédents personnels.

Grossesse gémellaire.

Accouchement prématuré à 8 mois, suivi d'un mois de couveuse à la Maternité.

Antécédents héréditaires et familiaux.

Un jumeau ayant présenté une encéphalite coquelucheuse le 7 janvier 1953. Contact durable du 10 décembre 1952 au 7 janvier 1953.

Parents en bonne santé.

Histoire de la maladie.

Le malade est suivi depuis le 7 janvier 1953 car son frère jumeau, Christian, a eu une coqueluche depuis décembre 1952. De plus, lui-même présente une toux non quinteuse.

Le 22 janvier 1953, son médecin est appelé et devant une quinte de toux coqueluchoïde nette porte un diagnostic ferme de coqueluche.

Le 23 janvier 1953, l'enfant présente une crise convulsive qui entraîne son hospitalisation d'urgence dans les salles du service Pasteur.

A l'entrée dans le service le 23 janvier 1953, on se trouve en présence d'un nourrisson hypotrophique ayant une température à 39°8 et qui vient de présenter 2 ou 3 crises convulsives généralisées, pendant les premières heures de l'hospitalisation.

Le cœur et les poumons sont normaux, tant à l'auscultation qu'à la radioscopie, qui montre cependant une trachée déviée à droite et une image médiastinale gauche sous-hilaire.

Du point de vue nerveux : les réflexes sont présents, on note un Babinski à gauche. L'enfant mobilise spontanément ses membres inférieurs. La fontanelle est tendue.

On ne note pas de pli de la peau.

Le rhinopharynx est normal.

Le foie et la rate sont normaux.

A 18 h., une quinte coquelucheuse est suivie de secousses de toux régulières, rythmées, sèches, ininterrompues, avec regard absent, fixe.

A 20 h., l'enfant présente brusquement une crise aiguë de dyspnée avec rejet de mousse par les lèvres et des phénomènes d'asphyxie avec cyanose. Les sueurs sont profuses.

L'état général devient très alarmant en un temps très bref : 1 à 2 minutes environ.

On fait alors une première injection de largactil à la dose de 12 mg. par voie intraveineuse dans 20 cc. de sérum sucré isotonique, associé à 1/16^e mg. d'atropine.

On a un arrêt immédiat de la crise d'œdème aigu du poumon, l'enfant s'endort.

Le 24 janvier, la chlorpromazine sera injectée à la dose de 6 mg toutes les six heures, à partir de 2 h. du matin.

A 1 heure, le malade a présenté dans la nuit 5 crises convulsives généralisées, depuis la première injection de 4.560 R P et 3 quintes coquelucheuses depuis le même temps.

Cependant, l'état général est meilleur, l'enfant s'endort, somme, mais se réveille et crie quand on le déplace.

Dans la journée, on note quelques crises convulsives généralisées. Un examen otologique montre une otite moyenne suppurée droite, la paracentèse ramène du pus.

Le 25 janvier, on continue la chlorpromazine aux mêmes doses. Une crise convulsive à 1 h., aucune autre dans la journée. Persistance de quintes.

Le 26 janvier, la chlorpromazine est continuée. Aucune quinte. Amélioration nette de l'état général. Le traitement par la chlorpromazine est arrêté le 27 janvier à 6 h. du matin.

Le 31 janvier. Depuis le 25 janvier 1953, il n'a plus eu de quinte coquelucheuse ni de crise convulsive. L'état général est

bon. Par la suite, et pour toute la durée de l'hospitalisation, le malade ne présente plus de reprise de ses phénomènes encéphalitiques malgré l'arrêt de la chlorpromazine depuis le 27 janvier.

Les suites sont seulement troublées par une rhino-bronchite le 20 janvier, un clocher thermique sans lendemain le 27 janvier et une adénoïdite suppurée le 14 février.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DE LABORATOIRE.

Le 24 janvier 1953. — Formule sanguine :

4.460.000 globules rouges,
30.200 leucocytes, dont 29 % de polynucléaires
neutrophiles et 64 % de lymphocytes.

Le 9 mars 1953. — Formule sanguine :

5.160.000 globules rouges,
12.400 éléments blancs dont 39 % de polynucléaires
pour 8 % de monocytes.

Le 24 janvier 1953. — Examen de liquide céphalo-rachidien :

9 éléments par mm³
albumine : 0 g. 20 par litre.

Réaction de Hirst : présomption de grippe A'

	1 ^{er} prélèvement	2 ^a prélèvement
antigène A Pr8	1/80°	1/160°
antigène B S 1951	1/40°	1/ 40°
antigène A' Spans 153 . .	1/40°	1/160°
antigène A' D 48	0	1/ 40°

Il s'agissait donc d'une encéphalite à forme convulsive compliquée d'œdème aigu du poumon au cours d'une coqueluche. L'examen otologique montrait ici encore une otite moyenne suppurée qui, comme pour l'observation n° 1, T... Christian, a pu jouer un rôle révélateur de l'encéphalite.

Le traitement par 12 mg. de chlorpromazine intraveineuse a permis l'arrêt immédiat de la crise d'œdème aigu du poumon ainsi que la diminution du nombre de quintes de toux.

Par la suite, le traitement prolongé par le 45 60 R P a permis la régression rapide des phénomènes encéphalitiques.

Ce cas, comparé au précédent, est intéressant par le fait qu'il s'agit de deux jumeaux ayant présenté, à peu de temps d'intervalle, deux encéphalites post-coquelucheuses identiques. Ceci pourrait illustrer la théorie d'un terrain nerveux prédisposé et se rapproche de ce qu'avait observé L. BOGAERT qui avait constaté chez une frère et une sœur « une fragilité neuro-psychique analogue dans sa forme ». Ces deux enfants avaient tous deux présenté une encéphalite et il en concluait à la réalité d'un terrain prédisposant.

OBSERVATION III (n° 14.360).

L... Alain, né le 28 novembre 1952.

Aucun *antécédent personnel ou familial* notable. A un frère et une sœur âgés respectivement de 7 ans et de 4 ans et demi, en bonne santé tous deux.

Histoire de la maladie.

L'enfant présente depuis le 19 janvier 1953 une toux discrète.

Le 21 janvier, la respiration devient bruyante. On note l'apparition de mousse aux lèvres, une cyanose des lèvres et des extrémités des membres. La température est à 37°.

L'enfant refuse toute alimentation. Les selles sont normales.

Dans la soirée, le même état s'accroît. M. le Docteur BRUNEL porte le diagnostic d'œdème subaigu du poumon. Le même état persiste dans la nuit.

Le 23 janvier 1953, hospitalisation d'urgence devant un état de collapsus qui s'accroît.

A son entrée dans le service.

A 8 h. 30, l'enfant se présente en état de collapsus grave. La fontanelle est creusée, le pouls non perçu. La respiration est superficielle avec une inspiration plus profonde toutes les minutes. Le visage est d'une pâleur cireuse. Les lèvres sont cyanosées ainsi que les extrémités des membres. On note la présence de mousse aux lèvres. L'adynamie est complète. La température est à 37°5. On n'a pas de pli de la peau. Un traitement est institué par lobeline, camphre, réchauffement et tente d'oxygène.

A 9 h., la fontanelle est toujours déprimée. L'enfant s'est un peu recoloré, ouvre les yeux. La température est à 36°8, la respi-

ration est toujours superficielle, le poulx imprenable. L'enfant est capable de réagir aux piqûres mais ne peut crier. Le cœur est très rapide. L'auscultation pulmonaire montre des râles fins diffus sur les deux plages avec quelques râles bronchiques aux bases.

Le foie et la rate sont normaux. Le rhinopharynx est rouge. L'examen du système nerveux montre des réflexes présents et égaux, pas de signe de Babinski.

A 10 h., crise d'hypertonie brève avec extension des deux membres supérieurs qui sont mis en croix; une crise de plafonnement bref.

La ponction lombaire montre un liquide clair dont la pression est normale. On ne note rien d'anormal au point de vue cytologique; l'albumine est à un taux normal.

A 10 h. 15, installation d'un état de mal Bravais-Jacksonien de l'hémicorps gauche.

A 11 h., bonne coloration. La respiration est toujours superficielle. La crise Bravais-Jacksonienne persiste. On n'a plus aucun signe pulmonaire. La fontanelle est toujours très déprimée. La manipulation de l'enfant entraîne une syncope bleue dont la durée est de 60 secondes environ. Cette syncope cède sous l'effet de la réanimation et de la lobéline. A la reprise des mouvements respiratoires, on note la disparition des mouvements cloniques qui persistaient depuis une heure.

Dans l'après-midi, l'état général s'est un peu amélioré, l'enfant crie. La respiration quoique toujours superficielle est plus régulière. La fontanelle est un peu moins déprimée. Dans la soirée, l'enfant peut reprendre le sein.

On a noté du plafonnement des yeux mais sans crise convulsive dans le courant de la journée.

Le 24 janvier 1953, l'enfant a présenté trois crises de Grand Mal dans la nuit avec persistance des signes d'œdème aigu du poumon.

La température est à 39°. L'état général est amélioré. La respiration régulière. On note une hypertonie des membres inférieurs et un plafonnement des yeux.

La chlorpromazine est mise en train ce jour à midi à la

dose de 6 mg. toutes les six heures et sera continuée à ces doses jusqu'au 29 janvier.

Dans la soirée, la température atteint 39°5 puis baisse progressivement.

Le 25 janvier, le matin, même état que la veille, l'hypertonie persiste encore mais atténuée. On note toujours du plafonnement oculaire. Les signes d'œdème aigu du poumon persistent.

Dans la journée, on note une amélioration progressive de l'état général et dans la soirée, à 20 h., on note la disparition des phénomènes encéphalitiques et de la crise d'œdème aigu du poumon.

Le 26 janvier, l'amélioration se maintient, on ne notera plus de crises convulsives, ni de plafonnement oculaire.

L'enfant sort du service le 3 février 1953, en parfaite santé et sans aucune séquelle.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

1. Réaction de Hirst : négative pour tous les antigènes.
2. Formule sanguine du 23-1-53 :
hématies : 4.000.000
leucocytes : 12.400 dont polynucléaires neutro-
29 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 61 %,
métamyélocytes 2 % et blastes 1 %.
3. Examen du liquide céphalo-rachidien le 23-1-53 :
cytologie : 3 éléments,
albumine : 0 g. 60.

OBSERVATION IV (n° 14.399)

L... Annie, née le 30 août 1951 (17 mois).

Antécédents personnels.

Grossesse normale, accouchement à terme. Le poids à la naissance est de 2 kgs 250. L'enfant est nourrie au sein pendant un mois et demi, puis au lait Gloria. Actuellement, l'enfant prend des soupes, des légumes, un peu de viande et deux biberons par jour.

L'enfant est hypotrophique, son poids en janvier 1953 était inférieur à 7 kgs.

En juin 1952, l'enfant a présenté une otite bilatérale ayant amené à faire une paracentèse.

Antécédents familiaux.

Rien d'intéressant que ce soit chez les parents ou chez les trois frères.

Histoire de la maladie.

Le 29 janvier 1953, l'enfant présente des signes de coryza. La température s'élève alors tandis que l'on note une apathie nette et un refus de l'alimentation.

Le 1^{er} février, la famille fait appeler un médecin qui porte le diagnostic de bronchite et institue un traitement par pénicilline (2 suppositoires à 100.000 U. par jour) et adiazine (0 g. 75 par jour en trois prises). Cet état se maintient jusqu'au 4 février où la température monte à 39°5, l'enfant tousse beaucoup plus et est très somnolente. La toux entraîne des vomissements. L'on note aussi l'apparition d'une diarrhée verte.

Un traitement par bronchocilline et ganidan est institué.

Le 5 février 1953, l'état est le même, mais des signes neurologiques font leur apparition : plafonnement oculaire, hypertonie des membres inférieurs. La somnolence est toujours importante. Le Docteur BRUNEL appelé en consultation décide d'hospitaliser l'enfant d'urgence.

A son entrée dans le service.

On se trouve en présence d'un enfant hypotrophique et rachitique. La température est à 40°.

L'enfant est totalement adynamique et ne présente absolument aucune réaction : elle ne crie pas et laisse retomber lourdement ses membres.

Les pieds et les mains sont froids et un peu cyanosés. La respiration est superficielle et rapide (80 mouvements à la minute). Les lèvres sont aussi un peu cyanosées.

Le cœur est rapide et sourd.

L'auscultation pulmonaire montre à la partie moyenne du

poumon gauche un foyer de râles fins, quelques râles humides modifiés par la toux et un souffle tubaire perçu sur la ligne axillaire postérieure.

Le rhino-pharynx est légèrement congestif.

L'examen du système nerveux montre l'absence de signes méningés et de signes pyramidaux. Les réflexes des membres inférieurs sont présents, mais faibles.

L'examen radioscopique montre un bloc de condensation parahilaire gauche.

Le 6 février, l'état est toujours identique. La ponction lombaire montre un liquide clair, non hypertendu de composition sensiblement normale.

On décide de commencer un traitement par la chlorpromazine, en injections de 6 mg. pour compléter la thérapeutique commencée la veille à 22 h., soit pénicilline un million d'unités, streptomycine 0 g. 50, tente d'oxygène.

On fait deux injections de 45 60, l'une à 14 h., l'autre à 24 heures.

Le 7 février, on continue la chlorpromazine : 6 mg à 2 h. du matin, 6 mg. à 5 h., 6 mg. à 10 h., 8 mg. à 15 h., 8 mg. à 23 heures.

L'enfant est toujours somnolent mais on note l'apparition d'un syndrome catatonique très marqué. Les réflexes achilléens et rotuliens sont présents. On obtient un signe de Babinski bilatéral.

A l'auscultation pulmonaire, on n'entend que quelques râles bronchiques mais l'on note l'absence de râles humides et du souffle perçus la veille. Le rythme respiratoire est à 28.

La température oscille entre 37° et 38°6.

Le 9 février, l'auscultation du cœur est normale. Aux poumons, on note la présence de signes de bronchoalvéolite en foyer, aucun souffle.

L'hypertonie est diffuse, avec raideur rachidienne et contraction des membres. La catatonie est toujours aussi nette. Les signes de Babinski droit et gauche sont toujours présents.

La somnolence a un peu régressé depuis que l'on a commencé les injections de chlorpromazine.

Les signes encéphalitiques dominant maintenant le tableau clinique.

La chloropromazine a été injectée à la dose de 8 mg, trois fois dans la journée du 8. Le 9 février, on passe à une dose de 10 mg qui est injectée quatre fois dans la journée.

Le 10 février, à 8 h. du matin, quelques mouvements de la tête avec un cri prolongé. Apparition de mousse aux lèvres qui sont un peu cyanosées.

A 11 h. l'hypertonie a diminué, la température est à 37° mais l'enfant reste somnolente, le signe de Babinski bilatéral existe toujours.

A 16 h. 20, brève convulsion généralisée, la respiration est irrégulière, le pouls à 130. La température à 40°.

A 17 h., la crise convulsive persiste, le pouls est à 160. Plafonnement oculaire. On fait 4 cg de Gardénal et Coramine.

A 18 h. signes d'œdème aigu du poumon. Les membres sont maintenant totalement flasques, la température est à 42° (thermomètre bloqué).

A 19 h., l'examen otologique montre une oreille droite suspecte : la paracentèse ramène du pus. L'oreille gauche présente un tympan bombé : la paracentèse ramène également du pus.

On fait 12 mg de chloropromazine, 15 cc de sérum hypertonique sucré. On place trois vessies de glace.

A 20 h., vomito negro. Le pouls est à 160, difficilement perçu, la respiration irrégulière.

A 21 h. 30, température 39°8, le vomito negro se reproduit. La respiration est irrégulière avec poussées.

A 22 h. 30 : décès de l'enfant.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

1. Réaction de Hirst négative pour tous les antigènes.
2. Hémoculture du 6.11.53 aérobie et anaérobie : cultures négatives.

3. Formule sanguine : 6.11.53 :
globules rouges : 4.550.000 ;
leucocytes : 6.000 dont 44 % de polynucléaires
neutrophiles, 53 % de lymphocytes, 2 % de mono-
cytes et 1 % de plasmocyte.
4. Tubage duodénal : recherche du bacille de Koch :
négative.
5. Examen du liquide céphalo-rachidien : albumine : 0,15 ;
cytologie : 2 éléments par mm³.
6. Azotémie : 0 g. 60 et fibrinémie : 2g.
7. Examen otologique (6.11.53) : congestion légère des
tympons.
8. Electro-encéphalogramme (6.11.53) :
Importance du rythme lent traduisant une souffrance
hémisphérique de type encéphalitique, diffuse et
bilatérale.

OBSERVATION V (n° 14.421).

J... Françoise, née le 22 septembre 1951.

Entrée dans le service le 17.11.1953, décédée le 18 mars 1953.

Rien à signaler dans les antécédents personnels. L'enfant a été nourri au sein jusqu'à l'âge de huit mois.

Les antécédents familiaux n'apportent également rien de notable.

Histoire de la maladie.

Depuis le 6 février, l'enfant présente une fièvre à 38°5, les selles sont diarrhéiques. Le 8 apparaît une toux quinteuse qui persiste jusqu'au 12 février. Le 13, apparition d'une dyspnée modérée et un léger état de raideur signalé par les parents. Quelques vomissements complètent le tableau.

Le 16 février, dans la soirée, l'enfant présente plusieurs crises convulsives avec plafonnement oculaire. La température est à 38°5, la dyspnée est plus importante.

Le 17 février, début d'un état de mal convulsif qui dure pendant deux heures. Les lèvres sont cyanosées ainsi que les extrémités des membres, les globes oculaires sont animés de mouvements incessants. Le cœur est rapide, le pouls petit. L'auscultation pulmonaire révèle des râles sur les deux plages pulmonaires et un foyer de râles fins précis, à la base gauche.

L'examen du système nerveux révèle une hypotonie très marquée. Les réflexes tendineux sont absents ; on ne trouve pas de signes pyramidaux. Une injection de quatre centigrammes de Gardénal est faite. L'enfant est hospitalisée.

A son entrée dans le service des Maladies Infectieuses, le 17 février 1953, à 13 heures, l'examen montre un enfant dont l'état général est alarmant. Le pouls est incomptable. L'auscultation pulmonaire montre, en plus des signes précédents, un souffle très net de la base gauche.

On met en train un traitement par chlorpromazine (12 mg. intra-musculaire), par pénicilline (800.000 U), streptomycine (0 g. 50), enveloppements froids et tente à oxygène. On renouvelle la chlorpromazine à 17 h. (5 mg I.M.) et à 21 h. (5 mg I.M.) en même temps qu'une perfusion de 500 cm³ de sérum sucré isotonique.

On a, dès la première injection, une amélioration passagère, mais à 17 h., l'état général est à nouveau alarmant. Une paracentèse bilatérale ramène du pus.

L'état de mal convulsif qui avait repris à l'entrée dans le service, cède à 22 h. 30 et la nuit sera calme.

Le 18 février, à 9 h., l'état de l'enfant s'est amélioré par rapport à la veille, on n'a plus eu de convulsions mais, par contre, on note l'apparition d'un signe de Babinski à gauche.

L'enfant reçoit 37 mg de chlorpromazine répartis en fractions de 5 mgs toutes les six heures. A 20 h., cependant, l'enfant reçoit 12 mg. La perfusion est maintenue, on y ajoute 125 cc de sérum bicarbonaté et une injection de 1 cc. de pressyl.

A 10 heures du matin, quelques secousses convulsives font leur apparition et, à 14 h., reprise de l'état de mal convulsif qui ne cédera qu'à 1 heure du matin le 19 février.

Le 19 février, jusqu'à midi, l'enfant est calme. Le pouls est

bien frappé, la respiration superficielle mais d'un rythme régulier. L'enfant présente des hémorragies aux points de piqûres de la veille.

L'examen pulmonaire montre une matité remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate gauche et un souffle toujours très net. La ponction pleurale ramène quelques gouttes d'un liquide jaune citrin coagulant rapidement.

On a fait 2 injections de chlorpromazine dans la journée à 2 heures : 5 mg et à 23 h. : 10 mg.

A 22 h. 30, l'enfant a présenté quelques secousses cloniques des mains.

Le 20 février, à 1 heure du matin, arrêt des secousses cloniques.

L'examen donne les mêmes résultats que la veille, mais on note en plus, un foie débordant de deux doigts le rebord costal, une déshydratation appréciable. On relève de plus un signe de Babinski bilatéral et pour la première fois une hypertonie des membres alors que l'enfant était auparavant hypotonique.

Dans la soirée, la température qui était restée aux alentours de 37° depuis la mise en train du traitement remonte au-dessus de 38°.

Il n'a pas été fait ce jour de chlorpromazine. On a simplement continué la perfusion par sérum sucré isotonique 750 cc associé au sérum bicarbonaté.

Le 21 février, la peau ne garde plus le pli, la respiration est ample et régulière, le faciès est rose, mais l'enfant est toujours dans une torpeur profonde. Les yeux sont réversés vers le haut, l'hypertonie persiste aux membres et au tronc. Apparition dans la journée de 3 mélœnas.

On arrête l'oxygénothérapie dans la journée.

Le 22 février, l'enfant paraît un peu plus présent, mais ne présente toujours aucun mouvement de succion, la déglutition reste possible. Les hémorragies aux points de piqûres ont cessé.

Le 23 février, l'état est identique à ce qu'il était la veille, l'encombrement respiratoire persiste ainsi que la matité de la base gauche.

Le début d'alimentation par lait Guigoz et Diase est possible. Arrêt de la perfusion.

Le 24 février, l'encombrement respiratoire est tel que l'on est obligé de mettre l'enfant en position déclive. On note une périphlébite au point où était installée la perfusion.

Devant la torpeur de l'enfant, on fait l'injection sous-cutanée d'une demi-ampoule de Maxiton faible dans l'après-midi, l'enfant est un peu plus présent et on a une ébauche du réflexe de succion.

Le 25 février, sur le fond d'hypertonie qui persiste se greffe une véritable crise d'hypertonie avec déviation de la tête et des yeux vers la droite. Le membre inférieur droit présente quelques mouvements de grande amplitude. Les poignets sont en hyperflexion. Cette crise dure 40 secondes.

Le 26 février, les crises paroxystiques d'hypertonie se font plus fréquentes et sont déclenchées par des excitations mineures. Ces crises débutent par des mouvements respiratoires plus amples et par un plafonnement des yeux. Pendant la crise, l'hypertonie est impressionnante. L'enfant est en opisthotonos.

Dans l'après-midi, apparition de mouvements convulsifs de flexion-extension du membre inférieur droit et disparition du réflexe de déglutition.

Le 27 février, même état que la veille. Les avant-bras sont en pronation forcée, avec flexion des doigts sur la main et de la main sur le poignet.

Dans la nuit, les crises paroxystiques deviennent subintrantes, la température est à 39°. La respiration est superficielle et le pouls imprenable. On reprend la perfusion et la chlorpromazine, le lendemain.

Le 28 février, le 4.560 R P est injecté à 9 h. à la dose de 10 mg I.V. Une heure après l'enfant dort profondément, on n'a plus de crise paroxystique spontanée.

A 13 h. consultation de neurologie. On envisage des trous de trépan temporaux mais on remet cette opération à plus tard devant l'effet manifeste du largactil. Fait nouveau, le signe du triple retrait qui existe surtout au membre inférieur droit vient

apporter une note médullaire alors que l'ensemble du tableau est encéphalitique.

A 15 h. le pouls et le rythme respiratoire s'accélèrent notablement, tandis que la température s'élève. Reprise de l'hypertonie et des crises de convulsions. On fait une injection de 10 mg de Largactil. Le calme est obtenu à 17 heures et durera six heures. En effet, à 23 h. reprise des signes de la série encéphalitique.

Le 1^{er} mars, injection de chlorpromazine à 1 heure du matin qui donne une amélioration immédiate.

Dans la matinée, il semble que l'hypertonie ait légèrement diminué.

A 15 h. reprise parallèle des troubles de la respiration, du pouls et de la température. En même temps, la contracture augmente. On fait une injection de 10 mg de chlorpromazine. A 17 h., tous les signes ont régressé de façon progressive.

Le 2 mars, l'état de calme de la veille persiste. On fait deux injections de 10 mg de chlorpromazine.

Le 3 mars, on fait les injections de 4.560 R P..

Dans le courant de l'après-midi, reprise des troubles du rythme respiratoire, du pouls et de la température.

Le 4 mars, à 6 h. du matin, la respiration est très irrégulière, superficielle. Le visage est d'une pâleur cireuse.

A 8 h. l'enfant rejette du mucopus par les narines ; la température est à 39°, l'état général devient très alarmant. Une radiographie des poumons ne montre rien.

A 11 h., on fait une ventriculoponction qui montre deux ventricules en place à cms 5 de la peau, communiquant entre eux librement. Le liquide est clair et de composition normale. On fait une injection d'air et l'on prend un cliché qui montre une hydrocéphalie nette.

A 12 h. 30, état de collapsus avec cyanose. On place l'enfant sous tente à oxygène.

A 17 heures, le même état persiste. On fait une injection de 10 mg. de chlorpromazine et l'on met deux vessies de glace. L'amélioration se produit dans l'heure qui suit.

Le 5 mars, dans la journée, par deux fois, la température, le

pouls et le rythme respiratoire évoluent défavorablement mais sans que l'état général soit alarmant.

A 20 h., on note des signes d'aggravation. On fait une injection de 10 mg. de 4.560 R P. Malgré ce, à 22 h., l'enfant est en état de collapsus, avec cyanose. L'orifice de trépano-ponction suinte. On fait une ponction ventriculaire gauche qui ramène un liquide rosé qui s'éclaircit rapidement. On peut en retirer 10 cc. La ponction ventriculaire droite montre un ventricule peu profond, comme à gauche d'où l'on retire un liquide opalescent venant très facilement et en grande quantité : 30 cc.

Cette ponction donne une amélioration immédiate.

Le 6 mars, la légère régression de l'hypertonie se maintient. Les réflexes ostéo-tendineux du membre supérieur sont présents vifs. On a toujours des mouvements de machonnement. Le foie augmente de volume et présente 12 cms de hauteur dont 6 cm de débord par rapport au rebord costal.

A 14 h., on fait une injection de 10 mg de chlorpromazine. La ponction ventriculaire gauche trouve un ventricule à 4 cm du plan cutané et ramène 20 cc de liquide clair, venant très facilement. La ponction ventriculaire droite ne permet pas de ramener de liquide.

Le 7 mars, reprise des crises d'hypertonie paroxystique des quatre membres. L'enfant est en opisthotonos, grince des dents. Elle machonne toujours. Entre les crises, le tonus musculaire est cependant presque normal, sauf aux pieds qui sont en hyperéquinisme.

Les crises cèdent 1 à 2 heures après les injections de 4.560 RP qui ont eu lieu à 2 h. et à 18 h., à la dose de 10 mg.

Le 8 mars, les crises d'hypertonie sont fréquentes. Les réflexes ostéo-tendineux sont absents. Une ponction ventriculaire droite ramène 40 cc d'un liquide rosé. La ponction gauche ramène seulement quelques gouttes.

Une seule injection de chlorpromazine, 10 mg le matin, à 8 heures.

Le 9 mars, l'hypertonie de fond a repris, les crises d'hypertonie sont très fréquentes et importantes.

A 9 h. et à 19 h., la chloropromazine est injectée à la dose de 10 mg.

L'injection de 9 h. a amené une période de calme qui dure jusqu'à 18 heures. A 19 h., l'amélioration d'une poussée évolutive n'est obtenue qu'en deux heures.

Le 10 mars, trois injections de chloropromazine, toujours à la même dose dans la journée à 9 h., 16 h. et 24 heures.

La tête est maintenant déviée à droite en permanence. Le retrait de la sonde de gavage fait céder l'hypertonie. On décide donc de ne pas la laisser à demeure.

Le 1^{er} mars, apparition d'un œdème des mains et des pieds. L'hypertonie reste importante. Une injection de 4.560 R P est faite à 4 heures du matin.

On trouve une réaction de Bordet-Wasserman positive chez un frère de la petite Françoise. Toutes les réactions sont positives.

Les 12 et 13 mars, l'enfant ne reçoit plus de chloropromazine. Dans l'ensemble, l'impression clinique générale est meilleure depuis le 9, mais on note l'apparition d'une dyspnée de Cheynes-Stokes sans qu'il y ait de cyanose.

Le 14 mars, cette dyspnée avec pause persiste toujours. La réserve alcaline est à 38 %, ce qui écarte l'hypothèse du maintien de la contracture par alcalose secondaire à l'hyperpnée.

A plusieurs reprises, dans la journée, l'état général devient alarmant. À 18 h. on reprend le traitement par la chloropromazine, ce qui diminue immédiatement la dyspnée.

Les 15 et 16 mars, La dyspnée réapparaît le 16, à 13 heures. Une injection de 25 mg de chloropromazine I.M. la fait céder mais après un délai de 5 heures. L'hypertonie persiste mais toujours moins importante qu'avant le 9 mars. Cependant, l'impression générale est très défavorable.

Le 17 mars, la dyspnée reprend mais n'est pas influencée par une injection de chloropromazine. La respiration est bruyante avec tirage, cornage et battement des ailes du nez. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

Dans la journée, de la mousse monte aux lèvres de l'enfant.

A 20 h. la dyspnée persiste toujours avec mise en jeu de tous les muscles respiratoires. Deux injections de gardénal de 4 cgs n'amènent aucune amélioration.

Le 18 mars, la dyspnée persiste et le pouls devient très rapide, à 180, de façon permanente.

L'enfant meurt à 20 h., par arrêt cardiaque. L'injection intracardiaque d'adrénaline ne donne aucun résultat. La respiration se maintient pendant une minute environ avec 5 ou 6 mouvements respiratoires par minute.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

1. Réaction de Hirst : présomption de grippe de type A'.
2. Test de Nelson sur le liquide céphalo-rachidien positif.
3. Test de Nelson sur le sérum : impossible malgré la pénicillinase.
4. Examen des fonds d'yeux pratiquement normal.
5. Electro-encéphalogramme du 24.1.53 : importante dépression corticale bilatérale sans signes électriques de sommeil.
6. Electro-encéphalogramme du 26.1.53 : même conclusion que le précédent.
7. Recherches sérologiques dans la famille de la petite Françoise :
Père : Wassermann, Kline, Kahn très positifs ;
Mère : Wassermann, Kline, Kahn très positifs ;
Frère Robert : réactions négatives ;
Frère Gérard : réactions positives ;
J... Françoise : réactions négatives dans le sang.
8. Formule sanguine du 17.11.53 :
hématies : 6.000.000 par mm³ ;
leucocytes : 24.000 dont 68 % de polynucléaires neutrophiles.
9. Formule sanguine du 2.11.53 :
leucocytes : 18.800 dont 70 % de polynucléaires neutrophiles.

10. Cytologie du liquide céphalorachidien : le 12.11.53, trois éléments par mm³.
11. Examen du liquide ramené par ponction ventriculaire le 11.3.53 :
 - albumine 0 g 20 par litre ;
 - chlorures 6 g. 70 par litre ;
 - cytologie 8 éléments par mm³.
12. Réserve alcaline du 14.3.53 : 38 %.

OBSERVATION VI (n° 14.591).

P... Jeannine, âgée de 9 mois, née le 25 juillet 1952. Entrée dans le service le 3 mai 1953.

Antécédents personnels : rien à signaler.

Antécédents familiaux : quatre frères en bonne santé, une sœur ayant eu une coqueluche en mars 1953.

Histoire de la maladie :

L'enfant présente une coqueluche début mars. L'affection régresse et cesse dans la première semaine d'avril.

Le 26 avril, on note une reprise des quintes typiques, l'enfant vomit et est un peu cyanosée.

Le 28 avril, une quinte de toux entraîne une apnée importante avec cyanose. L'enfant est flasque. On reprend un traitement par tifomycine : 0 g. 50 par jour et 1 cg. de gardénal par jour et on le poursuit jusqu'à l'admission dans le service.

Persistance du même état jusqu'au 1^{er} mai, date à laquelle l'enfant présente dans le service des convulsions généralisées.

Le 2 mai, les quintes apnéisantes diminuent de fréquence mais les crises convulsives se font plus nombreuses jusqu'à amener un véritable état de mal dans la soirée. On fait une injection de 4 cg. de gardénal et on prend une décision d'hospitalisation.

L'enfant entre dans le service le 3 mai 1953, à 3 heures.

L'examen montre alors au point de vue neurologique : aucun signe méningé, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, on note aux deux pieds un clonus inépuisable, un signe de Babinski

bilatéral. L'enfant est flasque, dans une torpeur profonde. La fontanelle est tendue.

Le pouls est à 110. La respiration à 32 mouvements par minute. L'auscultation montre des râles fins sur les deux plages pulmonaires, aucun signe de focalisation. La radioscopie confirme ces résultats.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, peu hypertendu, de composition sensiblement normale. Mais cette ponction assouplit immédiatement la fontanelle et améliore un peu l'état général, pour un court moment.

Pendant la durée de l'examen clinique, l'enfant a présenté cinq crises convulsives généralisées avec déviation des yeux à gauche et nystagmus.

A 6 heures la fontanelle est à nouveau tendue et les crises convulsives deviennent plus fréquentes. La température qui depuis le 16 avril n'était pas montée au-dessus de 37°5, passe alors à 39°5.

A 8 h. on fait 4 cg. de gardénal intra-musculaire.

A 10 heures, la symptomatologie clinique est inchangée, seule la flaccidité musculaire a disparu, les crises augmentent encore de fréquence.

L'examen otologique montre un tympan gauche congestif ; une paracentèse de sécurité ramène du sang.

A 12 heures, on fait 20 cc de sérum anticoquelucheux intra-musculaire.

A 14 heures, le traitement est institué. Il comprend une injection de chlorpromazine (6 mg), une perfusion par sérum isotonique sucré (500 cc), héparine (25 mg), novocaïne à 1 % 10 cc, sérum hypertonique 5 cc et mise en place d'une tente à oxygène.

De 16 à 20 heures, persistance d'un état de mal convulsif avec vomito negro à 15 h. 30 et 20 heures.

A 17 heures, on fait une injection de 6 mg de 45 60 et deux vessies de glace.

A 20 heures, une injection de gardénal 4 cg intra-musculaire.

A 24 heures, à nouveau 6 mg de 45 60 R P. On note à ce moment l'apparition d'une contracture légère, on n'a plus de clonus du pied gauche ; le signe de Babinski a également dis-

paru. Les réflexes pupillaires à la lumière sont présents ; la fontanelle semble moins tendue. La respiration est régulière.

Le 4 mai, les crises diminuent d'intensité et de fréquence, puis reprennent à 2 heures, avec apnée de 20 secondes et installation progressive d'un état de mal convulsif qui durera jusqu'à 4 heures du matin. On fait à cette heure, une injection de 6 mg de chlorpromazine, 5 cc de sérum hypertonique, camphre.

A 6 heures du matin, les crises se sont faites moins fréquentes depuis l'injection de chlorpromazine.

A 7 heures, on fait une injection de 4 cg de gardénal.

A 11 heures, on fait 6 mg de 4.560 R P intraveineux. Les crises sont toujours présentes mais peu accentuées. On fait 20 cc de sérocoq.

A 14 heures, gardénal 2 cg plus 500 cc de sérum glucosé, plus 25 mg d'héparine.

Le gardénal à la dose de 2 cg et la chlorpromazine 6 mg, seront faits alternativement toutes les six heures jusqu'au lendemain, 5 mai, à 5 heures du matin.

A partir de 17 heures, les crises convulsives disparaissent, l'enfant est assoupi, les quintes de toux disparaissent aussi.

Le 5 mai, persistance du même état de calme toute la journée sans aucune crise convulsive mais avec de rares quintes de toux. On maintient la perfusion par sérum glucosé et le sérocoq.

Le 6 mai, les quintes coquelucheuses diminuent encore de fréquence. A 16 heures, l'enfant fait un melœna. A 21 h., on enlève la glace et on fait une injection de sérocoq.

Le 7 mai, à 3 heures, nouveau melœna. Les quintes persistent dans la journée, mais on a de nouveau des arrêts de la respiration après les quintes. Cette apnée s'accompagne souvent de plafonnement oculaire.

A partir de 19 h. on reprend le traitement par la chlorpromazine (6 mg 1/4).

L'état général s'est aggravé mais on n'a aucun signe nerveux ni hypertonie, ni signe de Babinski. A 24 heures, on fait une injection de sérum hypertonique de 5 cc.

Le 8 mai, on n'a aucune crise d'apnée jusqu'à 9 heures du

matin mais, à 10 heures, brusquement, l'enfant présente cinq quintes suivies d'apnée et de plafonnement oculaire.

A 12 heures, on fait une injection de 6 mg de chloropromazine ; on obtient rapidement une accalmie qui durera jusqu'à 17 heures. On observe alors une reprise des quintes avec apnée. De plus, apparaissent des signes d'œdème de la face.

A 21 heures, l'enfant est calme, la respiration est courte, superficielle. L'état général est altéré, les traits sont pincés, l'œdème de la face augmente.

Décès à 23 h. 15, sans nouvelle manifestation paroxystique.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

Le 3.5.53 : numéraire globulaire :

4.600.000 globules rouges ;

24.600 globules blancs dont 74 % de lymphocytes.

Le 3.5.53 : examen du liquide céphalo-rachidien :

cytologie : 3 éléments ;

albumine : 0,25 grammes ;

chlorures : 7,20 grammes.

Le 4.5.53 : cultures : absence d'hémophilus, présence de staphylocoques pathogènes.

Le 5.5.53 : formule sanguine :

globules blancs : 10.200 dont 52 % de lymphocytes.

Le 6.5.53 : examen otologique :

la paracentèse de l'oreille droite ramène du pus.

L'oreille gauche est normale.

ACTION SYMPTOMATIQUE DE LA CHLOROPROMAZINE

Dans la brève revue des propriétés de la chlorpromazine que nous avons faite, au début de ce travail, nous avons vu que ce corps pouvait théoriquement s'appliquer à plusieurs symptômes des encéphalites post-infectieuses. Nous allons essayer de montrer maintenant que l'activité du 4.560 R P a répondu à notre attente sur ce point et que l'expérimentation clinique a confirmé son utilité dans le traitement symptomatique des atteintes post-infectieuses du névraxe.

*
**

En premier lieu, il faut retenir l'action très efficace de la chlorpromazine sur les convulsions qui, dans les observations que nous avons présentées, sont toujours au premier plan. A un seul moment, le médicament n'a pu faire céder une crise de Grand Mal, mieux même, ces convulsions sont apparues sous traitement, mais cela, au milieu d'un cortège de signes montrant que dans tous les domaines le processus encéphalitique avait en quelque sorte, pris le dessus, sur la médication. Ce cas (observation n° 4) devait se terminer par le décès à brève échéance, le petit malade avait en même temps une otite bilatérale et fit un vomito negro, éléments de pronostic très péjoratifs. Par contre, toutes les autres observations montrent l'action spectaculaire de la chlorpromazine sur les convulsions. Dans l'observation

n° 1, deux injections de 6 mg chacune à huit heures d'intervalle, le 13 janvier, font céder une crise convulsive généralisée : cet effet se maintient pendant neuf heures, après quoi, on note quelques secousses des globes oculaires qui cèdent rapidement à une nouvelle injection de 6 mg de 45 60 R P. Cette observation n° 1 est d'ailleurs très démonstrative, car, par suite d'une erreur, le malade ne reçoit plus de chlorpromazine pendant 20 heures, ce qui amène le 14 janvier une reprise des phénomènes encéphaliques et en particulier un état de mal : il cédera dès que le traitement aura été repris et aura fait son effet. Par la suite, on continue à injecter le 45 60 R P toutes les six heures et les convulsions disparaissent complètement le 17 janvier.

Nous pouvons également citer l'observation n° 2 où, sitôt la mise en train de la chlorpromazine, le 23 janvier, à 20 h., les crises convulsives s'espacent pour disparaître complètement le 25 janvier.

Les convulsions disparaîtront en 24 heures chez le malade n° 3, après 36 heures de traitement dans l'observation n° 5.

Ainsi, l'effet anticonvulsif de la chlorpromazine est net et indiscutable. Il se produit, rapidement en général, une nette amélioration de l'état convulsif dès la première injection du produit : les crises diminuant aussitôt d'intensité et de fréquence. La disparition totale ne survient qu'après 24 à 48 heures de traitement. Il nous semble que cet effet puisse relever de deux causes : surtout une action anti-convulsive propre du produit, mais peut-être aussi l'effet anti-thermique de la chlorpromazine qui, ramenant la température des malades à un niveau presque normal, diminue ainsi la tendance convulsivante que provoque chez le jeune enfant tout clocher thermique élevé.

*
**

Dans un deuxième paragraphe, nous allons voir que la chlorpromazine s'est montrée aussi efficace sur les perturbations des centres nerveux végétatifs diencéphaliques et, en particulier, sur les centres respiratoires et cardiaques, et sur celui de la thermorégulation. La courbe thermique de nos malades a été suivie

de très près : la température était contrôlée toutes les deux heures ainsi que la plupart du temps le pouls et le rythme respiratoire.

1. En général, la courbe thermique de sujets atteints d'encéphalites aiguës post-infectieuses, oscille entre 39° et 40°, souvent plus même, preuve du dérèglement neuro-végétatif créé par l'affection. La chloropromazine intervient dans ces cas avec une grande efficacité. Aussitôt, le traitement mis en train, la température descend rapidement pour aller se stabiliser entre 36° et 37°. Il nous semble d'ailleurs nécessaire d'abaisser cette courbe thermique légèrement au-dessous de la normale, car nous avons ainsi une preuve du contrôle neuro-végétatif que nous prétendons exercer. L'observation n° 4, d'ailleurs, tend à confirmer notre opinion sur ce point. Nous y notons que le 10 janvier, à 12 heures, la température du malade s'est élevée progressivement pour atteindre 42°, vers 18 heures et ceci malgré la poursuite du traitement par le 45 60 R P. Le décès est survenu à 22 h. 30. L'élévation de la température fut le premier signe du dérèglement neuro-végétatif qui devait emporter le malade. La médication se révéla totalement inefficace pour stopper le processus évolutif mais, comme nous l'avions noté plus haut, à propos de l'action anti-convulsivé de la chloropromazine, il s'agissait d'un cas où le pronostic devait être extrêmement réservé par suite de la découverte d'une otite suppurée bilatérale chez cet enfant, nettement hypotrophique, puisqu'il pesait moins de sept kilos à dix-sept mois.

La chloropromazine trouve donc une seconde indication formelle devant les dérèglements thermiques que présentent les malades atteints d'encéphalite, par suite d'une atteinte des centres diencephaliques de la thermo-régulation et de la thermogénèse. Cette hypothermie qu'arrive même à provoquer le corps que nous étudions nous semble extrêmement favorable par le fait qu'elle évite une combustion trop rapide des réserves de l'organisme lésé, action qui, combinée avec l'abaissement du métabolisme de base, permet de faire face à un éventuel épuisement du malade.

2. Il suffit d'étudier nos observations pour saisir l'heureux effet de la chlorpromazine sur l'appareil cardio-vasculaire. L'anatomie pathologique nous a montré que les lésions fondamentales des encéphalites post-infectieuses se trouvent dans le diencephale. Situé dans cette région vitale, le centre régulateur du rythme cardiaque est donc atteint au même titre que le centre respiratoire. C'est ainsi que chez tous nos malades nous avons constaté un rythme cardiaque anormalement élevé, compte tenu évidemment du jeune âge de nos sujets. La chlorpromazine agit très rapidement pour ramener ce rythme à la normale. Pour en prendre un exemple, dans l'observation n° 1, nous voyons que lors de la reprise évolutive du 14 janvier, de 19 heures à 24 heures, le pouls était à 200. Après les deux injections de chlorpromazine, le pouls est plus lent, mieux frappé, et se normalise rapidement. Nous ferons ici les mêmes réserves au sujet de l'observation n° 4 que pour l'action anti-convulsive et anti-pyrétique du produit.

Cette action sur le centre cardiaque est exactement parallèle à l'action sur la thermogenèse ainsi qu'à celle sur les centres respiratoires. L'observation n° 5 est, sur ce point, extrêmement démonstrative. Nous y voyons le pouls, la température et le rythme respiratoire évoluer parallèlement à plusieurs reprises en s'accéléralant par crises d'une façon assez importante. C'est ce que nous relevons le 27 février au soir. Le 28 février, à 9 heures du matin, une injection de 10 mg de largactil ramène tout à la normale en une heure. A 15 heures, ce même jour, la chlorpromazine agit en deux heures. Il en est de même pour le 1^{er} mars, le 3 mars.

Cette régulation du rythme cardiaque nous paraît avoir été la cause des succès que nous avons enregistré sur les états de collapsus (observation n° 1, n° 2, n° 3, n° 4). L'injection de chlorpromazine ayant rétabli un pouls normal et bien frappé, donc une contraction cardiaque plus efficiente, en même temps que l'effet neurovégétatif du médicament rétablissait un tonus vasculaire normal.

3. Sur la respiration, effet aussi favorable, nous venons de le voir à propos de l'observation n° 5. Nous pourrions égale-

ment multiplier les exemples en étudiant chacun de nos cas en détail. Le rythme devient bien plus lent, se rapprochant de la normale et les mouvements plus amples. Nous évitons ainsi une anoxie qui serait préjudiciable au malade par son effet choquant.

Trois de nos malades ont présenté en outre, un œdème aigu du poumon. Peu net dans l'observation n° 1, il est, par contre, indiscutable dans les observations 2 et 3. Chaque fois, la chlorpromazine nous a donné un résultat spectaculaire en décapi-tant cette crise, en particulier dans le n° 2, où l'amélioration a été immédiate et s'est produite peut-on dire sous nos yeux. Nous attribuons cette amélioration d'une part au fait que la chloro-promazine en rendant au cœur une contraction efficace permet de décongestionner la circulation pulmonaire encombrée. D'autre part, à ce qu'elle agit aussi en rendant un tonus normal aux vaisseaux. Mais, il nous a semblé que l'amélioration vraiment très rapide dans le cas n° 2, pouvait relever d'un mécanisme autre que ceux précités. En effet, l'amélioration se produit souvent avant que la chlorpromazine ait pu agir sur le système cardio-vasculaire. Peut-être devons-nous alors cet heureux résultat : l'action neurolégique du produit qui évite les réflexes irritatifs d'origine et d'aboutissement pulmonaires que l'on a souvent incriminé dans la genèse des œdèmes aigus du poumon.

En outre, dans les trois cas d'encéphalite post-coquelucheuse la chlorpromazine a réussi à diminuer le nombre des quintes de toux, résultat d'autant plus favorable que dans deux de ces observations, ces quintes étaient suivies d'apnée, alarmante par sa durée. Cet effort a été surtout remarquable dans l'observation n° 2, puisque le traitement institué le 24 janvier au matin nous a permis de constater la diminution du nombre des quintes les 25 et 26 janvier et leur disparition totale après cette date.

Action anti-convulsive, action sur les rythmes cardiaque et respiratoire, effet hypothermisant, résultats remarquables dans le traitement du collapsus cardio-vasculaire et les œdèmes aigus du poumon, diminution de la fréquence des quintes dans les cas d'encéphalite post-coquelucheuse, la chlorpromazine est donc un produit d'une utilité incontestable dans le traitement symptomatique des encéphalites post-infectieuses. Cette action multi-

ple lui permet d'agir sur les symptômes principaux de la maladie, évitant d'avoir à choisir et à employer plusieurs médicaments, d'ailleurs plus ou moins efficaces, pour combattre chaque élément défavorable. Il en résulte que le 45 60 R P permet une simplification notable de la thérapeutique, une surveillance plus facile de son action et, en même temps, une efficacité plus grande. En négligeant même l'effet général de ce produit, il nous semble que ce sont déjà là des indications formelles de son emploi pour le traitement de ces encéphalites.

ACTION GENERALE

DE LA CHLOROPROMAZINE

Sur les six observations d'encéphalites post-infectieuses d'étiologie variée que nous venons de commenter, nous avons enregistré trois guérisons (ob. n° 1, n° 2 et n° 3), et trois décès (ob. n° 4, n° 5 et n° 6). Les trois guérisons étaient inespérées, tant l'état général des malades était altéré au moment de leur entrée dans le service. On sait, d'autre part, et nous l'avons souligné dans notre étude clinique préliminaire, la gravité de ces encéphalites, en particulier chez le nourrisson. Nous nous sommes de plus trouvés devant des encéphalites post-coquelucheuses dont le pronostic est le plus défavorable puisque certains auteurs et WILLEMIN, CHOG et Mlle JUNG, en particulier, ont parlé de mortalité de 80 à 90 %. En outre, dans le cas n° 1, il s'agissait d'un enfant né de grossesse gémellaire, ayant un passé pathologique chargé et dont la maladie était compliquée d'une otite suppurée gauche. Nous relevons également une otite suppurée dans l'observation n° 2. Le fait que ces deux enfants aient guéri malgré leur état très alarmant, et cela sans aucune séquelle immédiate, est donc un succès de la thérapeutique.

Des trois cas qui se sont soldés par un échec nous ne pensons pas que l'on puisse tirer de conclusions défavorables à la chloropromazine.

En effet, la petite L... Annie (obs. n° 4) était une enfant hypotrophique et rachitique chez qui une otite suppurée bilatérale s'est constituée en cours d'hospitalisation et n'a pu être traitée

qu'en pleine crise encéphalitique terminale. Cette paracentèse bilatérale, faite peu de temps après une ponction lombaire pour vérification du liquide céphalo-rachidien, a pu constituer un choc irréversible chez ce nourrisson extrêmement débile.

Le cas n° 5, également, était très défavorable. L'enfant présentait un véritable état de décérébration comme si les centres corticaux étaient totalement incapables de contrôler les centres nerveux diencephaliques. L'état encéphalitique précédait de quatre jours l'entrée du malade dans le service. Des lésions irréversibles avaient donc pu se créer pendant ce laps de temps. Il n'en reste pas moins que nous pûmes maintenir cet enfant en vie pendant un mois en faisant des injections de chlorpromazine « à la demande ». Cette survie nous semble devoir être mise à l'actif de la médication.

Il en est de même pour P... Jeannine (obs. 6) hospitalisée cinq jours après les premières manifestations de son encéphalite. Le retard a pu avoir un effet préjudiciable à l'avenir de la petite malade, en permettant, ici aussi, la constitution de lésions organiques.

Au total donc, trois succès spectaculaires, une survie d'une mois et deux échecs dans des cas très sévères et hospitalisés tardivement. Ce bilan nous semble favorable encore que le peu de cas que nous présentons ne nous permette pas de conclusion bien affirmative. Néanmoins, nous pouvons citer R.-A. MARQUEZY, J. SCHRUBB et J. LEVEAU ⁽²⁹⁾ qui, ayant traité par la chlorpromazine six cas de neuro-toxicoses sévères du nourrisson ont enregistré cinq guérisons et un décès seulement.

Nous ne pensons pas que ces résultats soient dus uniquement à l'action symptomatique de la chlorpromazine. En effet, nous avons pu enregistrer une action symptomatique favorable dans des cas qui se sont soldés par un échec. A plusieurs reprises, nous avons pu voir s'améliorer une situation jugée désespérée avant la mise en train du traitement. Cette amélioration de l'état général est absolument immédiate pour le petit T... Daniel, très rapide dans les cas n° 3 et 1. Nous pouvons également noter une amélioration dans le cas n° 6, mais seulement passagère. Cette rapidité d'action nous semble relever d'une action générale de la chlorpromazine.

A cette action, nous voulons voir deux causes : d'une part, l'effet antichoc du 4.560 R P, d'autre part, son effet régulateur du tonus neuro-végétatif.

Agression sévère touchant le névraxe et survenant au cours ou au décours d'une maladie infectieuse, l'encéphalite est génératrice de choc. La chlorpromazine est, en ce qui concerne le facteur de gravité de l'affection qui nous intéresse, une médication très efficace. Il n'est qu'à consulter les différents travaux ayant porté ces dernières années sur le 45 60 R P pour s'apercevoir que cette action antichoc est partout reconnue. LABORIT ⁽²¹⁾, dans son ouvrage *Réaction organique à l'agression et au choc*, étudiant successivement les différents phénomènes biologiques consécutifs à une agression, en arrive à concevoir une réaction de l'organisme oscillant autour de la position d'équilibre et tendant à y aboutir en s'amortissant. Des deux phases de cette « réaction oscillante post-agressive », l'une serait catabolique et adrénérergique, l'autre anabolique et vagale. LABORIT est alors amené à une nouvelle conception de la thérapeutique du choc, méthode visant à bloquer le système neuro-végétatif par des agents lytiques appropriés pour diminuer ces réactions des deux systèmes sympathiques. Or la chlorpromazine se présente à nous comme ayant à la fois des propriétés ganglioplégiques vis-à-vis du système para-sympathique, et des propriétés sympatholytiques par son action sur les effets de l'adrénaline. Nous avons donc là un moyen d'action très efficace contre le choc. Mais la chlorpromazine agit également en diminuant le métabolisme de base et, en particulier, celui des cellules nerveuses et en augmentant, nous l'avons vu, l'efficacité de la dynamique respiratoire. Elle nous permet alors d'éviter l'anoxie tissulaire génératrice de choc. Nous pouvons donc trouver dans cette action sur le choc infectieux une explication aux succès que nous avons enregistrés.

Mais nous pouvons également invoquer une action inhibitrice des réflexes d'irritation du système sympathique pour expliquer les améliorations que nous avons constatées. La dernière théorie pathogénique de la genèse des encéphalites aiguës post-infectieuses met en effet en cause une perturbation du système neuro-végétatif des sujets atteints. Cette théorie s'appuie sur l'anatomie pathologique.

Nous avons vu plus haut que macroscopiquement c'était un cerveau œdématisé, hémorragique (cerveau hortensia de Strumpell). Microscopiquement, nous notions la prédominance des troubles circulatoires fonctionnels et lésionnels. De plus, l'analogie des lésions était évidente quelle que soit l'infection primitive. Ces remarques avaient amené CHAPTAL, BRUNEL⁽⁸⁾ et JEAN, à proposer une thérapeutique comprenant des injections de sérum hypertonique pour lutter contre l'œdème, associé à l'héparine qui devait lutter contre les thromboses et à la syncaïne qui visait les troubles vasomoteurs. C'était là un premier essai de traitement des troubles du système sympathique.

A partir d'observations recueillies dans le service de MARQUEZY et en comparant avec les travaux expérimentaux qu'elle a pu réaliser dans le laboratoire de REILLY, Mlle LADET⁽²⁶⁾ fait une thèse remarquable sur le syndrome malin des maladies infectieuses.

Les examens microscopiques des cerveaux des malades atteints de syndromes d'origine diverse montrent des lésions comparables à celles découvertes après des encéphalites post-infectieuses. Mlle LADET n'hésite pas à conclure que ces encéphalites ne sont qu'une forme du syndrome malin, forme où les désordres principaux se localiseraient au cerveau, par suite d'une fragilité du système nerveux chez des sujets prédisposés ou chez des nourrissons au système neuro-végétatif instable.

Poursuivant son travail et reprenant les expériences de REILLY, elle injecte diverses toxines et en particulier l'endotoxine du bacille de Bordet-Gengou, au niveau du splanchnique gauche de plusieurs cobayes. Ces animaux morts, l'histologie révèle que leurs cerveaux présentent des lésions comparables : gonflement par l'œdème, cerveau hortensia par dilatations vasculaires et suffusions hémorragiques.

De la similitude des lésions anatomiques il semblerait donc que les encéphalites aiguës post-infectieuses ne soient qu'une variante du syndrome d'irritation végétative de REILLY. La clinique vient d'ailleurs étayer cette théorie puisque ce sont surtout des troubles neuro-végétatifs que nous pouvons observer : troubles des rythmes cardiaque et respiratoire, dérèglement thermique et surtout les hémorragies digestives si fréquentes dans les for-

mes graves des encéphalites et dont REILLY a montré l'origine irritative sympathique.

Nous présentons d'ailleurs ici deux cas illustrant ce qui précède puisque nous voyons que le malade de l'observation n° 4 a présenté un vomito negro et que dans le cas de l'observation n° 6 nous notons un melœna.

Les encéphalites ne seraient donc qu'une forme à prédominance cérébrale du syndrome d'irritation neuro-végétative de REILLY. La chloropromazine en agissant sur ce système sympathique peut bloquer ou tout au moins diminuer l'intensité de ces réflexes et ainsi préserver le malade de troubles neuro-végétatifs graves.

C'est aussi l'avis de MARQUEZY, J. SCHRUBB et J. LEVEAU ⁽²⁹⁾ (Archives Françaises de Pédiatrie) qui, à propos de six cas d'encéphalites du nourrisson traitées par la chloropromazine, concluent : « Peut-être avons-nous à notre disposition un médicament sympathique que nous appelions de nos vœux dans notre rapport sur le rôle du système neuro-végétatif dans les toxoinfection. »

Nous devons également citer ici MM. J. REILLY et P. TOURNIER ⁽³²⁾ qui ont étudié « l'action de la chloropromazine (45 60 R P) sur l'intoxication typhique expérimentale ». Ayant noté la fréquence des accidents graves lors du traitement de la fièvre typhoïde par le chloramphénicol aux doses dites « de charge », ils concluent à une lyse importante de l'agent microbien par l'antibiotique. Etudiant alors les différentes méthodes pour protéger l'animal contre les effets de cette lyse massive, ils concluent à l'efficacité peu marquée du traitement par la cortisone, mais par contre notent que la chloropromazine s'avère capable de protéger l'animal de laboratoire vis-à-vis d'une injection d'endotoxine du bacille de la dothiéntérie. C'est alors qu'opérant sur 267 souris d'un poids moyen de 20 grammes, ils obtiennent une mortalité de 45 % chez des animaux où une injection de chloropromazine à la dose de 5 mg. par kilo a été faite avant l'injection de l'endotoxine. Par contre, chez trois animaux témoins n'ayant reçu aucun traitement protecteur la mortalité est de 80 %.

Nous avons donc là une preuve de ce que nous avançons plus haut, à savoir que le 45 60 R P pouvait s'opposer à ce syndrome d'irritation végétative par ses propriétés neurolégiques.

Nous pouvons donc trouver dans ces deux effets de la chlorpromazine, d'une part, sur le choc infectieux, d'autre part, sur les désordres du système neuro-végétatif, une cause aux succès que nous avons enregistrés dans le traitement des encéphalites post-infectieuses, ainsi qu'aux survies que nous avons observées dans les trois cas qui, finalement, se sont soldés par un échec.

INDICATIONS ET POSOLOGIE

Nous nous croyons autorisé à conclure à l'indication formelle de la chlorpromazine dans le traitement des encéphalites aiguës post-infectieuses. Pour être efficace, ce traitement doit être mis en train le plus près possible du début des manifestations neurologiques. Sur trois échecs que nous avons enregistrés, deux concernaient des enfants dont les premiers signes de l'affection remontaient à quatre ou cinq jours (observations n° 4 et 6). Il est évident que pendant ce temps, des lésions irréversibles avaient eu le temps de se constituer et que la chlorpromazine ne pouvait avoir d'action sur les suffusions hémorragiques et les thromboses que l'on peut observer quand le processus a déjà évolué. Il nous semble alors utile de combiner, dans des cas vus tardivement, des injections de sérum hypertonique et d'héparine pour lutter autant que possible contre l'œdème cérébral et la thrombose.

Nous avons associé à notre traitement par la chlorpromazine une réfrigération modérée dans plusieurs de nos observations, et cela uniquement aux périodes critiques, alors que l'état était très alarmant. Peut-être avons-nous eu alors une chute thermique plus rapide et plus importante. Nous ne saurions l'affirmer.

Le traitement par la chlorpromazine doit évidemment, dans tous les cas, être complété par l'emploi des antibiotiques appropriés, ou par le sérum efficace contre le toxine en cause. Car, il ne faut pas oublier, pour aussi séduisante que soit la théorie de MARQUEZY et Mlle LADET, que dans les cas d'encéphalite post-pneumonique, on a pu retrouver le pneumocoque dans les lésions

encéphaliques, et il n'est pas démontré qu'il n'en soit pas de même dans les autres encéphalites post-infectieuses. Les antibiotiques pourraient alors exercer une action favorable à la faveur des survies que la chlorpromazine nous permet d'obtenir. De toute façon, ils ont une action en agissant sur la maladie infectieuse primitive.

Nous avons utilisé des doses allant de 6 à 12 milligrammes soit 1 à 2 mg. par kilo de poids que nous avons répétées trois à quatre fois par jour. Ce sont là des doses moyennes qui ne révèlent aucune toxicité du produit.

Les injections ont été faites indifféremment par voie intraveineuses et par voie intramusculaire. L'injection intraveineuse faite loin de la veine par le tuyau de perfusion s'est montrée dépourvue d'inconvénients, l'effet en est presque immédiat. Nous pensons que ce doit être là la voie à employer en cas d'urgence.

L'injection intramusculaire par contre, nous a paru faire effet avec un certain retard, variable d'ailleurs avec les sujets. Son seul inconvénient est de créer parfois des nodosités douloureuses dans les muscles. L'effet en étant plus lent, la technique d'injection plus facile, son emploi pour le traitement d'entretien nous semble tout indiqué.

Nous n'avons pas d'expérience de la voie orale qui nécessiterait l'emploi d'une dose double pour obtenir une même efficacité. Son emploi chez des nourrissons refusant toute alimentation à la période aiguë de leur affection ne nous paraît pas très facile, aussi avons-nous délaissé ce mode d'introduction du médicament dans l'organisme.

CONCLUSIONS

Nous venons de présenter six observations de malades atteints d'encéphalites post-infectieuses. Trois de ces encéphalites étaient survenues après des pneumopathies, d'origine indéterminée pour deux cas, d'étiologie grippale pour le troisième. L'étiologie coquelucheuse était certaine pour les trois autres cas.

Nous avons soumis ces malades à un traitement dont l'élément principal était la chlorpromazine, employée à la dose moyenne de 6 à 12 milligrammes, répétée trois ou quatre fois par jour. Ce traitement nous a permis d'enregistrer trois guérisons sans séquelles immédiates, dont deux chez des enfants atteints d'encéphalite post-coquelucheuse dont on sait la gravité. Les trois autres enfants que nous avons traités sont morts après une survie assez longue pour nous faire penser que, là aussi, le produit expérimenté avait eu un effet favorable.

C'est ainsi que nous avons été amenés à conclure que la chlorpromazine agissait tant au point de vue symptomatique qu'au point de vue général.

Les effets symptomatiques du 4.560 R P sont multiples et très intéressants. Ils portent :

- 1° sur les convulsions;
- 2° sur l'accélération des rythmes respiratoire et cardiaque;
- 3° sur l'état de collapsus cardio-vasculaire;
- 4° sur l'œdème aigu du poumon;
- 5° sur les troubles de la thermorégulation et de la thermogénèse.

Cette pluralité d'action fait à elle seule conseiller l'emploi de la chlorpromazine comme médication symptomatique.

Mais, en outre, les trois guérisons que nous avons pu observer ainsi que les survies plus ou moins longues des malades qui sont décédés, nous ont fait penser que la chlorpromazine avait également un effet général remarquable. L'action antichoc du 45 60 R P et son action sur le système neuro-végétatif nous ont permis d'essayer d'expliquer ces résultats en nous basant sur la théorie de l'origine neuro-végétative des encéphalites post-infectieuses.

C'est sur la foi de ces résultats, que nous avons conclu à l'utilité certaine de la chlorpromazine pour le traitement des encéphalites post-infectieuses où ses effets symptomatiques et généraux représentent un grand progrès sur les médicaments qui étaient employés auparavant.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALTIE (R.). — Les encéphalites de la coqueluche. Pronostic et traitement. Thèse de Médecine, Paris, 1939.
2. BARBIER (N.). — Les encéphalites aiguës para et post-infectieuses de l'enfance. Etude anatomo-clinique. Thèse, Lyon, 1939.
3. BARBIER (G.). — La Coqueluche. *Le Presse Médicale*, 1952, 63, 1233-1235.
4. BERTRAND (L. G.). — Les formes cliniques des encéphalites aiguës du nourrisson. Thèse, Lyon, 1939.
5. BOBCOMONT (J.). — L'encéphalite aiguë de la pneumonie infantile (à propos de deux observations). *La Presse Médicale*, 8 Février 1933.
6. BOUDIN (G.). — Comment traiter une encéphalite aiguë ? *Concours Médical*, 1944, n° 1-2, pp. 9-10.
7. CAZAL (P.). — Essai sur l'histopathologie des encéphalites. Le comportement du tissu interstitiel au cours des altérations inflammatoires du système nerveux central. Montpellier, CARTIER, éditeur.
8. CHAPTAL (J.), BRUNEL (D.) et JEAN (R.). — Sur une nouvelle méthode de traitement des encéphalites du nourrisson et de l'enfant. *Revue Générale de Médecine et de Chirurgie de l'Union Française*, 1951, n° 584. — XIII^e Congrès des Pédiatres de Langue Française.

9. CHAPTAL (J.). — Quatre cas d'encéphalite de la coqueluche.
Montpellier Médical, 1944, n° 5.
10. CHAUCHARD (B.) et CHAUCHARD (M. P.). — Réactions anaphyllactiques du système nerveux végétatif.
Société de Biologie, 22 Novembre 1952. in *Presse Médicale*, 1952, 60, 78, p. 1674.
11. CHAUCHARD (B.) et CHAUCHARD (M. P.). — Suppression pharmacodynamique des métachronoses réflexes sympathiques.
Presse Médicale, 1952, 60-78, p. 1673.
12. COÛLSENET (J.). — L'encéphalite aiguë au cours de la pneumonie infantile.
Thèse, Paris, 1938.
13. COMBY (M. T.). — Les encéphalites aiguës post-infectieuses de l'enfance.
Paris, MASSON, éditeur, 1935.
14. DUCROS (F.). — Les encéphalites aiguës des pneumonies infantiles.
Thèse, Lyon, 1933.
15. GRAUBY (J.). — Etude des complications encéphalitiques des pneumonies infantiles.
Thèse, Montpellier, 1944.
16. GRUBER (E.). — A propos de deux cas d'encéphalites au cours de pneumonies de l'enfant.
Thèse, Paris, 1939.
17. KAYSER (Ch.) et HIEBEL. — L'hibernation naturelle et artificielle des hibernants et l'hypothermie généralisée expérimentale du rat et de quelques hibernants.
La Presse Médicale, 1952, 60, 1699-1702.
18. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), BARJON (P.) et MIMRAN (R.). — Tentative d'hibernation artificielle dans un cas de tétanos post-abortum mortel.
Montpellier Médical, Juillet 1952, 41-42, n° 5.
19. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), BARJON (P.) et MIMRAN (R.). — Tétanos grave de l'enfant guéri après hibernation artificielle prolongée pendant sept jours.
Société médicale de Montpellier, 27 Juin 1952.

20. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), RIBSTEIN (M.) et Mlle FOURNIER (N.). — Remarquable efficacité de la chloropromazine 4.560 R P) dans l'encéphalite des maladies infectieuses du nourrisson.
Montpellier Médical, 1953, 44, n° 1.
Comptes rendus de la *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 13 Février 1953.
21. LABORIT (H.). — Réaction organique à l'agression et au choc.
Paris, Masson, éditeur, 1952.
22. LABORIT (H.). — Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physio-pathologie artériolo-capillaire.
Presse Médicale, avril 1952, n° 27.
23. LABORIT (H.) et HUGUENARD (P.). — L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques.
Presse Médicale, 13 Octobre 1951, n° 64.
24. LABORIT (H.), HUGUENARD (P.) et ALLUAUME (R.). — Un nouveau stabilisateur neuro-végétatif : le 4.560 R P.
Presse Médicale, 13 Février 1952, n° 10.
25. LABORIT (H.) et HUGUENARD (P.). — Technique actuelle de l'hibernation artificielle.
Presse Médicale, 1952, 60, 1455-1456.
26. LADET (Mlle M.). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Rôle du système neuro-végétatif.
Thèse, Paris, 1937.
27. LAZORTHES (G.) et CAMPAN (L.). — L'hibernation artificielle en chirurgie cérébrale.
Presse Médicale, 3 Mai 1952, n° 30.
28. LECLERQ (G. L.). — Au sujet de quatre observations d'encéphalite coquelucheuse.
Thèse, Paris, 1952.
29. MARQUEZY (R.), SCHRUBB (J.) et LEVEAU (J.). — Essai de traitement des toxicooses du nourrisson par le 4.560 R P.
Archives Françaises de Pédiatrie, 17 Mars 1953, X, 720-725.

30. MARQUEZY (R.) et LADET (Mlle M.). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le rôle du système neuro-végétatif.
Rapport au X^e Congrès des Pédiatres de Langue Française. Paris, Masson 1938.
 31. MARTIN (Cl.). — Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas très sévère de septico-pyohémie à staphylocoques.
Presse Médicale, 1953, 61, 84.
 32. REILLY (J.) et TOURNIER (P.). — L'action de la chlorpromazine (4.560 R P) sur l'intoxication typhique expérimentale.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1953, 147, 3^e série, n° 25.
 33. RIOM (C.). — Contribution à l'étude clinique des encéphalites de l'enfant.
Thèse, Paris, 1933.
 34. ROCHE (R.). — Les encéphalites otogènes non suppuratives.
Thèse, Marseille, 1943.
 35. SOCKEEL (J.). — Complications encéphalitiques au cours d'une épidémie morbilleuse.
Thèse, Lille, 1943.
 36. SOREL (R.), RIEUNAU-SERRA (J.), et AUBAN (H.). — L'hibernation artificielle dans les états neuro-toxiques du nourrisson (nos premiers résultats).
Soc. Méd. Chir. Pharm., Toulouse, 25 novembre 1952, in *Presse Médicale*, 1953, 61, 536.
 37. SOREL (R.). — L'hibernation en Pédiatrie. Premiers résultats.
Archives Françaises de Pédiatrie, X, N° 7.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	10
La Chlorpromazine	12
Les Encéphalites post-infectieuses	16
Exposé des Observations	21
Action symptomatique de la Chloromazine	47
Action générale de la Cloromazine	53
Indications et posologie	59
Conclusions	61
Bibliographie	63
Table des Matières	67

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Essais de traitement
des encéphalites post-infectieuses
par la chlorpromazine
4.560 R P)*

par FRANCIS BRESSAC

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 1^{er} décembre 1953.

Le Professeur,

JANBON.

Vu :

Montpellier, le 1^{er} décembre 1953,

Le Doyen,

GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 2 décembre 1953.

Pour le Recteur :

Le Doyen délégué :

CANALS.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

